

## Diuretica bij hartfalen

Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. *Diuretics for heart failure. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1.* DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub2.

**Achtergrond** Diuretica worden als noodzakelijke eerstelijnsbehandeling gezien bij hartfalen, onafhankelijk van oorzaak, leeftijd en geslacht, omdat ze (snel) klachtenreductie geven door overvulling te bestrijden. Diuretica zijn eigenlijk de enige medicamenten die adequaat vochtretentie bij hartfalen onder controle houden. Dit effect geldt zowel voor hartfalen als gevolg van systolische linkerventrikeldisfunctie ('systolisch hartfalen') als voor hartfalen bij behouden systolische linkerventrikelfunctie ('geïsoleerd diastolisch hartfalen'). Het langetermijneffect van diuretica op mortaliteit is onzeker. Diuretica zijn namelijk in het begin van de zestiger jaren geïntroduceerd, vóór het 'RCT-tijdperk' en zijn niet weg te denken uit het therapeutische arsenaal bij de behandeling van hartfalen.

**Doel** Beoordeling van de effectiviteit van diuretica op mortaliteit, verergering van hartfalen en de inspanningstolerantie.

**Methode** De reviewers zochten tot 2004 in MEDLINE, EMBASE, HERDIN en de Cochrane Library naar RCT's bij patiënten met chronisch hartfalen waarbij (lis- of thiazide)diuretica werden vergeleken met placebo of andere medicatie. Daarnaast trokken zij referenties van artikelen na. Twee reviewers extraheerden onafhankelijk van elkaar de volgende uitkomstmaten: mortaliteit (alle oorzaken), ziekenhuisopname wegens verergering van hartfalen en inspanningstolerantie. Zij hanteerden geen strikte definitie voor hartfalen; een klinische diagnose hartfalen volstond. Onderzoeken met spironolacton sloten zij uit omdat zij dit middel als aldosteron-antagonist en niet zo zeer als diureticum beschouwden. Ook RCT's waarbij diuretica met ibopamine werden vergeleken namen zij niet op omdat latere placebogecontroleerde onderzoeken met ibopamine lieten zien dat dit middel juist de mortaliteit bij hartfalen verhoogt.

**Resultaten** Veertien RCT's (525 patiën-

ten, gemiddelde leeftijd 74 jaar) werden geïnccludeerd. Het betrof 7 placebogecontroleerde onderzoeken en 7 onderzoeken waarbij diuretica werden vergeleken met andere medicatie zoals ACE-remmers of digoxine. De reviewers vonden de onderzoeken van matige methodologische kwaliteit. Drie placebogecontroleerde onderzoeken (202 patiënten) publiceerden mortaliteitsgegevens. De mortaliteit van diureticagebruikers was lager dan van placebogebruikers (RR 0,24; 95%-BI 0,07-0,83). Ziekenhuisopnames wegens verergering van hartfalen (2 trials, 169 patiënten) kwamen minder voor bij diureticagebruikers (RR 0,07; 95%-BI 0,01-0,52). Het inspanningsvermogen (4 trials, 91 patiënten) bij diureticagebruikers nam toe ten opzichte van diegenen die andere medicatie (ACE-remmers, digoxine) gebruikten; het gewogen gemiddelde verschil (dat is ongeveer hetzelfde als een RR, maar dan voor een continue variabele) was 0,72 (95%-BI 0,40-1,04). Alle onderzoeken lieten wat betreft de genoemde 3 uitkomstmaten een gunstig effect van diuretica zien.

**Conclusie** De gevonden RCT's waren kleine onderzoeken (10-202 deelnemers) die kort duurden (4-52 weken) en een acceptabel aantal uitvallers hadden (15%). De onderzoeken liepen sterk uiteen wat betreft de dosering en het soort diureticum, de leeftijd van de deelnemers (gemiddelde leeftijd 54-82 jaar) en de ernst van het hartfalen, voor zover dit te achterhalen was. Ondanks deze beperkingen lieten alle onderzoeken een gunstig effect van diuretica zien op zowel mortaliteit als op aspecten die van belang zijn voor de kwaliteit van leven, zoals opname in verband met verergering van hartfalen en inspanningsvermogen. Uit RCT's met patiënten die zowel een diureticum als een ACE-remmer gebruikten, maar bij wie de behandeling met een van beide gestopt was, bleek dat monotherapie met diuretica beter werd verdragen dan monotherapie met ACE-remmers. Deze bevindingen passen bij het huidige grootschalige gebruik van diuretica bij hartfalen in de dagelijkse praktijk en zijn conform de adviezen van vigerende richt-

lijnen om bij iedereen met hartfalen te starten met diuretica gevolgd door ACE-remmers en bètablokkers.<sup>1,2</sup>

## Commentaar

Deze review is relevant voor de Nederlandse huisarts omdat zij nog eens het belang onderstreept van diuretica bij hartfalen bij patiënten met (een klinisch vermoeden van) hartfalen. Het ging namelijk om onderzoeken bij patiënten bij wie alle vormen van hartfalen vertegenwoordigd waren (zowel 'systolisch' als 'geïsoleerd diastolisch' hartfalen) met een gemiddelde leeftijd van de deelnemers van 74 jaar. De gemiddelde leeftijd van de hartfalenpatiënt in de huisartsenpraktijk ligt in dezelfde orde van grootte en langdurige hypertensie is hierbij de belangrijkste oorzaak voor het hartfalen.<sup>3</sup> Grote RCT's met ACE-remmers en bètablokkers zijn bij veel jongere patiënten verricht (gemiddelde leeftijd circa 65 jaar), die hartfalen hadden op basis van een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (alleen 'systolisch hartfalen'). Bij de overgrote meerderheid lag hier een ischemische hartziekte aan ten grondslag, met name een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Bovenal zijn deze RCT's, net als de overige RCT's sinds de negentiger jaren, allemaal verricht bij patiënten die daarnaast al diuretica gebruikten. De gemeten effecten zijn daarom het resultaat van behandeling met een diureticum plus ACE-remmer of een diureticum plus ACE-remmer plus bètablokker.

Deze review laat zien dat met diuretica (als monotherapie) een grotere mortaliteitsreductie wordt bereikt (RRR 76%; ARR 8%) dan met ACE-remmers bovenop diuretica (RRR 27%; ARR 3%).<sup>4</sup> Als men dan ook nog bedenkt dat diuretica bij hypertensiepatiënten beter het ontstaan van hartfalen voorkomen dan ACE-remmers,<sup>5</sup> dan wordt het duidelijk dat deze goedkope behandeling onmisbaar is bij de behandeling en preventie van hartfalen.

Behalve het beperkte aantal RCT's van diuretica (als monotherapie), de kleine omvang en de korte duur van de onderzoeken is het gebrek aan een verklarend

werkingsmechanisme voor een gunstig langetermijneffect een belangrijke reden waarom sommige onderzoekers toch steeds weer twijfelen aan het nut van deze middelen bij hartfalen. Helaas voor deze twijfelaars zal er wel nooit een bevredigend antwoord op de vraag naar de effectiviteit op de lange termijn komen. Er zullen om twee redenen geen nieuwe RCT's naar monotherapie met diuretica worden gestart. Het wordt als onethisch beschouwd om patiënten met hartfalen ACE-remmers en bètablokkers te onthouden; daarnaast is dergelijk onderzoek financieel niet aantrekkelijk omdat het patent op diuretica allang is verlopen en de middelen erg goedkoop zijn.

Frans Rutten

- 1 Rutten FH, Walma EP, Kruizinga GI, Bakx HCA, Van Lieshout J. NHG-Standaard Hartfalen, eerste herziening. Huisarts Wet 2005;48:64-76.
- 2 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-40.
- 3 Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice. Eur J Heart Fail 2003;5:337-44.
- 4 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450-6.
- 5 Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. JAMA 2004;292:1074-80.

## Oppervlakkige kou of warmte bij lagerugpijn?

French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. Superficial heat or cold for low back pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858. CD004750. pub2.

**Achtergrond** Warmte door middel van warmwaterkruiken, warme zakken met kersenpitten, warme stenen, warmte-crèmes, warme doeken, infraroodlamp, sauna of stoom en toediening van kou worden gebruikt door patiënten of geadviseerd door hulpverleners bij lagerugpijn. De nationale richtlijnen voor artsen over rugpijn geven wisselende adviezen over warmte of kou.

**Doel** Beoordelen of warmte en/of kou bij lagerugpijn effectief is.

**Strategie** Volgens de Cochrane-procedure zochten de auteurs naar al of niet gerandomiseerde onderzoeken die oppervlakkige warmte of kou vergeleken met een placebo, geen of een andere behandeling. De gevonden onderzoeken moesten ten minste pijn en beperkingen in het dagelijks leven als uitkomstmaat hebben en eventueel algehele verbetering, patiënttevredenheid en bijwerkingen.

**Resultaten** De reviewers selecteerden 1178 artikelen en beoordeelden uiteindelijk 9 onderzoeken voor deze Cochrane-review. Zij gaven aan 5 onderzoeken de beoordeling hoge kwaliteit en aan 4 onderzoeken de beoordeling lage kwaliteit. De 9 onderzoeken waren gebaseerd op experimenten bij in totaal 1117 patiënten. Het betrof patiënten met acute of subacute rugpijn tenzij anders vermeld.

*Effect warmte versus oraal of lokaal placebo.* Vier onderzoeken van hoge kwaliteit vergeleken warmtepakking met een oraal placebo of met pakking zonder warmte. In 3 onderzoeken werd dezelfde warmtepakking (8 uur per dag op de huid) onderzocht en in 1 onderzoek verwarmde handdoeken (25 minuten per dag). Warmtepakkingen gedurende 5 dagen leverden na 5 dagen een extra pijnvermindering van 17% op. Ook de beperkingen in het dagelijks leven waren na 5 dagen in de warmtegroep meer (maar gering) afgenomen. Roodheid van de huid bleek de enige bijwerking (6%).

*Effect kou versus oraal of lokaal placebo.* Hierover vonden de reviewers geen enkele onderzoek.

*Effect warmte versus kou.* Twee onderzoeken van lage kwaliteit lieten tegenstrijdige

effecten zien.

*Warmte versus andere behandelingen.* Uit drie onderzoeken van hoge kwaliteit bleek dat een warmtepakking na 1 en 5 dagen beter werkt dan paracetamol of ibuprofen. Eén onderzoek van hoge kwaliteit constateerde dat een warmtepakking effectiever is dan een voorlichtingsbrochure over rugpijn en even effectief als oefeningen.

*Kou versus andere behandelingen.* In één onderzoek van lage kwaliteit met chronische rugpijnpatiënten werd gevonden dat ijsmassage even effectief was als elektrische zenuwstimulatie.

*Warmte met oefeningen versus andere behandelingen.* Uit één onderzoek bleek dat warmte met oefeningen effectiever was dan een brochure over rugpijn of oefeningen alleen.

Volgens de auteurs zijn alle gevonden verschillen tussen de verschillende behandelingen gering.

**Conclusies** Oppervlakkige warmte bij patiënten met acute en subacute rugpijn kan de pijn en beperkingen in het dagelijks leven in geringe mate verminderen (matige bewijskracht). Bijwerkingen beperken zich tot plaatselijke roodheid. Over toediening van kou kunnen geen conclusies getrokken worden.

## Commentaar

Omdat patiënten met rugpijn al duzenden jaren warmte toepassen, is de bevinding dat warmte effectief is om de pijn en de beperkingen te verminderen belangrijk. De conclusies gelden alleen voor acute en subacute rugpijn en voor de twee onderzochte toedieningsvormen van warmte. Hoe het gesteld is met de vele andere toedieningsvormen van warmte blijft voorlopig nog onduidelijk.

De bewijskracht van de conclusies is slechts matig. Het onderzoek moet dan ook herhaald worden. Zoals de auteurs voorstellen, moeten de onderzoekers geen enkele relatie hebben met de producent van de warmtepakkingen. Daarnaast zal nagegaan moeten worden voordat nieuwe onderzoeken naar warmte opgezet worden, welke soorten oppervlakkige warmte patiënten en hulpverleners toepassen. Op die manier sluit toekomstig